

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2003084248 A

(43) Date of publication of application: 19.03.03

(51) Int. Cl

G02C 13/00

A01N 59/14

A61L 2/18

(21) Application number: 2001280416

(22) Date of filing: 14.09.01

(71) Applicant: **MENICON CO LTD**

(72) Inventor: **IMAYASU MASAKI
YAMAMOTO TAKASHI
KADOIDE TAIZO
NAGAI YUSUKE**

(54) ENZYME AGENT FOR CONTACT LENS

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an enzyme agent for a contact lens which can efficiently remove the stain, more preferably fastened protein, of the contact lens and a treatment method using the same.

SOLUTION: The enzyme agent for the contact lens which

contains a proteolytic enzyme derived from specific microorganisms and a boric acid compound and is 10 to 30 wt.% in the concentration of borate and the treatment method for the contact lens comprising adding the above enzyme agent for the contact lens to a treating liquid for the contact lens and bringing the contact lens into contact therewith.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-84248

(P2003-84248A)

(43)公開日 平成15年3月19日(2003.3.19)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

マークコード(参考)

G 0 2 C 13/00

G 0 2 C 13/00

2 H 0 0 6

A 0 1 N 59/14

A 0 1 N 59/14

4 C 0 5 8

A 6 1 L 2/18

A 6 1 L 2/18

4 H 0 1 1

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全5頁)

(21)出願番号 特願2001-280416(P2001-280416)

(71)出願人 000138082

株式会社メニコン

愛知県名古屋市中区葵3丁目21番19号

(22)出願日 平成13年9月14日(2001.9.14)

(72)発明者 今安 正樹

愛知県春日井市高森台五丁目1番地10 株
式会社メニコン総合研究所内

(72)発明者 山本 貴志

愛知県春日井市高森台五丁目1番地10 株
式会社メニコン総合研究所内

(74)代理人 100065226

弁理士 朝日奈 宗太 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 コンタクトレンズ用酵素剤

(57)【要約】

【課題】 コンタクトレンズの汚れ、とくに固着したタンパク質を効率的に除去することができるコンタクトレンズ用酵素剤およびそれを用いた処理方法を提供すること。

【解決手段】 特定の微生物由来のタンパク質分解酵素、およびホウ酸化合物を含有し、ホウ酸塩の濃度が10~30重量%であるコンタクトレンズ用酵素剤、およびコンタクトレンズ用処理液に、前記コンタクトレンズ用酵素剤を添加し、コンタクトレンズを接触させることを特徴とするコンタクトレンズの処理方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 バチルス・レンタス (*Bacillus lento*s) 由来のタンパク質分解酵素、およびホウ酸化合物を含有し、ホウ酸化合物の濃度が10～30重量%であるコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項2】 ホウ酸化合物の濃度が11.5～25重量%である請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項3】 pHが5～7である請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項4】 バチルス・レンタス由来のタンパク質分解酵素の濃度が0.001～5重量%である請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項5】 バチルス・レンタス由来のタンパク質分解酵素の濃度が0.01～5重量%である請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項6】 ホウ酸化合物がホウ砂である請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項7】 非イオン性界面活性剤を0.1～20重量%含有する請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項8】 グリセリンを40～70重量%含有する請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤。

【請求項9】 コンタクトレンズ用処理液に請求項1記載のコンタクトレンズ用酵素剤を添加し、コンタクトレンズを接触させることを特徴とするコンタクトレンズの処理方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、コンタクトレンズ用酵素剤に関する。さらに詳しくは、コンタクトレンズ用洗浄保存液や殺菌液、洗浄保存殺菌液などの処理液に添加して、コンタクトレンズを接触させ、コンタクトレンズの汚れを除去するための液体酵素剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 コンタクトレンズの汚れの中には、涙液中の脂質やタンパク質などがあり、このなかでもタンパク質は、コンタクトレンズに固着し除去することが困難である。従来、これらのコンタクトレンズの洗浄としては、界面活性剤を使用したこすり洗い洗浄が試みられてきたが、固着してしまったタンパク質を充分除去できるものではなかった。さらに、このタンパク質の汚れを除去するため、種々の酵素剤が開発されている。

【0003】 たとえば特開2000-17299公報には、タンパク質分解酵素、ホウ酸化合物および界面活性剤を含有する酵素剤が開示されている。それらの濃度は化学修飾されたタンパク質分解酵素が0.1～10重量%、ホウ酸化合物が0.5～10重量%、好ましくは1.0～5重量%、界面活性剤が0.01～10重量%であり、ホウ酸化合物と界面活性剤を併用することによりタンパク質分解酵素の安定性を向上させたものであ

る。また特開2001-83471公報には、酵素と、50～70%v/vの炭素数2～3のポリオールと4～8%w/vのホウ酸化合物を含有する酵素剤が開示されている。

【0004】 しかしながら、前記酵素剤ではホウ酸化合物を洗浄助剤としてとらえる概念がなく、ホウ酸化合物の濃度が低いため、コンタクトレンズに付着したごく軽度のタンパク質汚れは除去されるが、コンタクトレンズに頑強に固着したタンパク質汚れを充分に除去することができないものであった。

【0005】 したがって、頑強に固着したタンパク質の汚れを効果的に除去することができる酵素剤の提案が待ち望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、コンタクトレンズに固着したタンパク質の汚れを効果的に除去することができるうえ、酵素の安定性を向上させた液体酵素剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、特定の微生物由来のタンパク質分解酵素、およびホウ酸化合物を含有し、ホウ酸化合物の濃度が10～30重量%であるコンタクトレンズ用酵素剤に関する。

【0008】 さらに本発明は、コンタクトレンズ用処理液に、前記コンタクトレンズ用酵素剤を添加し、コンタクトレンズを接触させることを特徴とするコンタクトレンズの処理方法に関する。

【0009】

【発明の実施の形態】 本発明の液体酵素剤は、バチルス・レンタス (*Bacillus lento*s) 由来のタンパク質分解酵素およびホウ酸化合物を含有し、ホウ酸化合物の濃度は10～30重量%である。

【0010】 前記タンパク質分解酵素としては、バチルス・レンタス由来のものであればどのようなものでもよい。具体的には、市販品である商品名エスペラーゼCLC (ノボノルディスク (Novo Nordisk) 社製) が、酵素活性の点からより好ましい。

【0011】 また前記ホウ酸化合物は、本液体酵素剤において、緩衝剤かつ洗浄助剤として作用するものであり、ホウ酸、メタホウ酸、四ホウ酸、ホウ砂、メタホウ酸塩、四ホウ酸塩など公知のものを使用することができる。これらのなかでも、酵素をより安定化し、さらに洗浄力も向上させる点からホウ砂が好ましい。

【0012】 コンタクトレンズ用酵素剤中の微生物由来タンパク質分解酵素の濃度は、コンタクトレンズに固着したタンパク質を充分に除去するには0.001重量%以上、好ましくは0.01重量%以上であることが望ましい。また、安全性の点から、コンタクトレンズ用酵素剤中の微生物由来タンパク質分解酵素の濃度は5重量%

以下が好ましい。

【0013】コンタクトレンズ用酵素剤中のホウ酸化合物の濃度は、洗浄力をさらに向上させ、コンタクトレンズに固着したタンパク質を充分に除去するには10重量%以上であることが必要であり、11.5重量%以上であることが好ましい。また、ホウ酸化合物を液体酵素剤中に溶解させるためには、コンタクトレンズ用酵素剤中のホウ酸化合物の濃度は30重量%以下である必要があり、25重量%以下であることが好ましい。

【0014】コンタクトレンズ用酵素剤にはさらに、界面活性剤を含有させることができる。

【0015】前記界面活性剤としては、公知のものが使用できるが、洗浄力をより向上させ、また、より酵素を安定化させる点から非イオン界面活性剤が好ましく、なかでもポリオキシエチレン含有化合物が好ましい。

【0016】前記ポリオキシエチレン含有化合物としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテルなどがあげられる。具体的には、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンジオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエートなど、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ポリオキシエチレンモノオレエート、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンジオレエートなど、ポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、ポリオキシエチレンオレインエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンドデシルエーテル、ポリオキシエチレンパルミチルエーテルなど、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテルとしては、ポリオキシエチレンノニルフェノールエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェノールエーテル、ポリオキシエチレンジノニルフェノールエーテルなどがあげられる。ポリオキシエチレン化合物のなかでも、洗浄力をより向上させ、また、より酵素を安定化させる点からポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが好ましく、そのなかでもポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートが好ましい。

【0017】コンタクトレンズ用酵素剤中の界面活性剤の濃度は、0.1～20重量%、好ましくは1～20重量%であることが望ましい。0.1重量%より少ないと洗浄剤としての効果が期待できず、20重量%より多いと処理を行なうコンタクトレンズを変形させてしまう可能性が考えられる。

【0018】さらに、コンタクトレンズ用酵素剤には、

酵素活性を安定化するためグリセリンを含有させることができ。

【0019】コンタクトレンズ用酵素剤中のグリセリンの濃度は、40～70重量%が好ましい。40重量%より少ないと酵素活性を安定化する効果が期待できず、70重量%より多いと酵素を溶解させることが困難となる傾向がある。

【0020】コンタクトレンズ用酵素剤のpHは、酵素の安定性の点から5～7、好ましくは5.1～6.5であることが望ましい。

【0021】本発明の処理方法は、コンタクトレンズ用処理液に前記コンタクトレンズ用酵素剤を添加したコンタクトレンズ用酵素処理液を用い、該コンタクトレンズ用酵素処理液にコンタクトレンズを接触させることにより、コンタクトレンズの汚れ、とくに固着したタンパク質を除去するものである。

【0022】前記コンタクトレンズ用処理液としては、コンタクトレンズ用の洗浄保存液や洗浄保存殺菌液など保存液、殺菌保存液であり、本発明のコンタクトレンズ用酵素剤の酵素活性を阻害するものでなければ、どのようなものでもよい。具体的には、市販のO2ケア（メニコン社製）や特開2000-47156公報記載のSimplelicity（ボストン社製）などがあげられる。

【0023】コンタクトレンズ用酵素剤の添加量は、コンタクトレンズ用処理液1mLに対して5～100μL、好ましくは10～60μLであることが望ましい。5μLより少ないとタンパク質汚れを充分に除去することが困難であり、100μLより多いと過剰量の酵素がコンタクトレンズに付着してしまい、新たなタンパク質汚れとなる傾向がある。

【0024】コンタクトレンズ用酵素処理液にコンタクトレンズを接触させる方法にはとくに限定はないが、たとえば処理容器に入れたコンタクトレンズ用処理液中にコンタクトレンズ用酵素剤を滴下し、攪拌したのちコンタクトレンズを浸漬させる方法や、コンタクトレンズに該コンタクトレンズ用酵素処理液を塗布したり噴霧する方法などが採用され得る。

【0025】コンタクトレンズ用酵素処理液にコンタクトレンズを有効時間接触させることによりコンタクトレンズの汚れ、とくにレンズに固着したタンパク質汚れが除去されるが、コンタクトレンズを接触させる時間は、通常30分間～12時間、好ましくは1時間～8時間であることが望ましい。

【0026】またコンタクトレンズ用処理液の液温にはとくに限定がなく、除去操作を行なう室温程度でよい。

【0027】本発明のコンタクトレンズ用酵素剤を用いることにより、コンタクトレンズの汚れ、とくに固着したタンパク質を充分に除去することができる。

【0028】

【実施例】つぎに、本発明のコンタクトレンズ用酵素剤

およびそれを用いたコンタクトレンズの処理方法を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0029】実施例1～5および比較例1～9

表 1

表1に示す組成で、溶媒に水を用いコンタクトレンズ用酵素剤を調製した。

【0030】

【表1】

	実施例					比較例								
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	9
エスペラーゼCLC 7.5L*1	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	—	—	—	—	—	—
ビオプラーゼコンク*2	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5	—	—	1.5	—	—
クリアレンズプロ 2.0L*1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5	—	—	1.5	—
プロテアーゼP「アマノ」10*3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5	—	—	1.5
ホウ砂	10	10	12	15	20	0	6	8	10	10	10	15	15	15
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
グリセリン	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
pH	5.8	5.8	5.8	5.8	6.0	5.2	5.7	5.7	5.7	5.7	5.7	5.8	5.8	5.8

*1 : Novo Nordisk 社製

*2 : ナガセ生化学工業(株)製

*3 : 天野製薬(株)製

【0031】実施例6

つぎに、コンタクトレンズ用処理液 [ポリヘキサメチレンビグアニド (PHMB) 5 ppm、プロピレングリコール 1.5 w/v %、ポロクサマー407 (BSAF ジャパン社製) 0.5 w/v %、Bis-tris (ビス(2-ヒドロキシエチル)イミノトリス(ヒドロキシメチル)メタン) 0.5 w/v %、EDTA・2Na 0.5 w/v %、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.3 w/v %、溶媒: 水] 2mLに実施例1のコンタクトレンズ用酵素剤32.5 μLを添加し、本発明のコンタクトレンズ用酵素剤を含有したコンタクトレンズ用酵素処理液とした。

【0032】試験例1 (固着タンパク質除去率評価試験)

まず、リゾチーム 0.2 mg/mLを生理食塩水にて溶解させ、人工汚染水溶液を調製した。

【0033】得られた人工汚染水溶液中に酸素透過性ハードコンタクトレンズ(登録商標: メニコンZ、(株)メニコン製)を浸漬し、80°Cに加熱してリゾチームを変性させ、レンズ表面に人工的なタンパク質汚れを固着させた。この操作を2回繰り返して人工タンパク質固着レンズを作製した。得られた人工タンパク質固着レンズの濁度を濁度計 (NDH-300A、日本電色工業株式会社製) を用いて測定し、このときの濁度をAとした。濁度測定を実施したレンズを実施例2～4または比較例1～9におけるコンタクトレンズ用酵素剤を用いて実施例6に記載した方法で作製した各コンタクトレンズ用酵素処理液を加えて90分間静置した。90分静置後、コンタクトレンズ用酵素処理液を取り除いて試験管を2mLの超純水で試験管を3回洗浄した。試験管を乾燥させたのち、500 μLの0.1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、超音波で3分間処理した。底面の残存アルブミンが剥がれたら、50°Cに設定した恒温槽で加温し、すべてを可溶化させた。BCA Protein Assay Reagent Kit (PIERCE社製) および分光光度計 (UV-2400PC、(株)島津製作所製) を用いて可溶化されたウシ血清アルブミンを定量し、このときの定量値をCとした。酵素処理液によるウシ血清アルブミンの分解量を下記の式から算出した。結果を表2に示す。

素処理液中に4時間浸漬し、レンズを超純水ですすいだのちに乾燥させて再び濁度を測定し、このときの濁度をBとした。固着タンパク質除去率を下記の式にて算出した。結果を表2に示す。

$$\text{【0034】} \text{ 固着タンパク質除去率 (\%)} = [(A - B) / A] \times 100$$

【0035】試験例2 (アルブミン分解量評価試験)

O.6 mg/mLのウシ血清アルブミン水溶液を500 μL試験管に分注し、100°Cで加熱してウシ血清アルブミンを乾固させた。この操作により、試験管に300 μgの熱変性したウシ血清アルブミンが固着する。ウシ血清アルブミンが固着した試験管に、実施例1または2におけるコンタクトレンズ用酵素剤を用いて実施例6に記載した方法で作製した各コンタクトレンズ用酵素処理液を加えて90分間静置した。90分静置後、コンタクトレンズ用酵素処理液を取り除いて試験管を2mLの超純水で試験管を3回洗浄した。試験管を乾燥させたのち、500 μLの0.1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、超音波で3分間処理した。底面の残存アルブミンが剥がれたら、50°Cに設定した恒温槽で加温し、すべてを可溶化させた。BCA Protein Assay Reagent Kit (PIERCE社製) および分光光度計 (UV-2400PC、(株)島津製作所製) を用いて可溶化されたウシ血清アルブミンを定量し、このときの定量値をCとした。酵素処理液によるウシ血清アルブミンの分解量を下記の式から算出した。結果を表2に示す。

【0036】アルブミン分解量 (μg) = 300 - C

【0037】

【表2】

表 2

	実施例				比較例								
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	8	9
固着タンパク除去率 (%)	-	32.3	32.1	43.1	2.4	15.5	21.5	5.6	5.8	10.5	7.7	5.1	16.4
アルブミン分解量 (μg)	84.2	98.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【0038】試験例3：(酵素の残存活性評価試験)

無菌的に調製したコンタクトレンズ用酵素剤(実施例1または2)を45°Cの条件下に移し、ここから0、7、14、28日後に50 μL を無菌的に採取し、10mm \times 1/L Tris-HCl (pH 8.0) 3mLに加えてよく攪拌し、酵素希釈液とした。2mLの酵素希釈液をねじ口瓶に分注し、37°Cに保った恒温水槽中で静置した。37°Cに加温した2%カゼイン溶液2mLを酵素希釈液に加え、カゼイン分解反応を開始した。0分後と10分後に反応溶液から1mL取り出し、0.4mL 1/L トリクロロ酢酸1mLと混合し、反応を停止した。30分以上室温で静置し、遠心により沈澱を除いたのち、280nmの吸光度を分光光度計(UV-2400PC、(株)島津製作所製)により測定した。0分後の吸光度から10分後の吸光度を引いた値をその酵素液の活性とし、0日目の活性と比較することにより残存活性を求めた。その結果、実施例1および2では作製後28日目のコンタクトレンズ用酵素剤中の酵素の残存活性は、それぞれ105.6%および104.7%であった。

【0039】表2に示された固着タンパク質除去率の結果から、別の酵素を用いた、比較例4~9が5.1~16.4(%)であるのに対し、実施例2および4は、32.3、32.1、43.1(%)と高く、本発明の酵素を用いた酵素剤が、ほかの酵素を用いた酵素剤と比較してレンズ

に固着したタンパク質を効果的に除去できることがわかる。さらに固着タンパク質除去率は実施例2および3では32.1(%)以上であるのに対し、ホウ砂の濃度が0重量%である比較例1では2.4(%)と非常に低く、ホウ砂の濃度が8重量%である比較例3でも21.5(%)であり、ホウ砂の濃度が10重量%以上である本発明のコンタクトレンズ用酵素剤の方が、レンズに固着したタンパク質を効果的に除去できることがわかる。

【0040】表2に示されたアルブミン分解量の結果から、界面活性剤を加えない実施例1が84.2 μg であるのに対し、加えた実施例2が98.6 μg であることから、洗浄剤として界面活性剤を加えることにより、より効果的に除去できることがわかる。

【0041】また、実施例1および2のように本発明のコンタクトレンズ用酵素剤は、調製28日後でも残存活性が100%以上であり、本発明のコンタクトレンズ用酵素剤は安定性に問題のないことがわかる。

【0042】

【発明の効果】本発明のコンタクトレンズ用酵素剤を用い、これをコンタクトレンズ用処理液に添加し、コンタクトレンズを浸漬させることにより、コンタクトレンズに固着したタンパク質を効果的に除去することができる。さらに、本発明のコンタクトレンズ用酵素剤は安定性にも優れており、有効に利用することができ、安全性にもすぐれている。

フロントページの続き

(72)発明者 角出 泰造

愛知県春日井市高森台五丁目1番地10 株式会社メニコン総合研究所内

(72)発明者 永井 祐介

愛知県春日井市高森台五丁目1番地10 株式会社メニコン総合研究所内

Fターム(参考) 2H006 DA08 DA09

4C058 AA09 BB07 JJ06 JJ26

4H011 AA02 BA01 BB18 BC19 DA13

DC05 DD07 DH11